

末梢神経からの神経情報の取得に関する研究

著者	中谷 裕教
号	2628
発行年	2000
URL	http://hdl.handle.net/10097/7901

氏 名	中 谷 裕 教	な か た に ひ ろ の り
授 与 学 位	博士 (工学)	
学位授与年月日	平成 13 年 3 月 26 日	
学位授与の根拠法規	学位規則第 4 条第 1 項	
研究科、専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 電子工学専攻	
学 位 論 文 題 目	末梢神経からの神経情報の取得に関する研究	
指 導 教 官	東北大学教授 星宮 望	
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 星宮 望	東北大学教授 松木 英敏
	東北大学教授 山本 光璋	東北大学助教授 二見 亮弘

論 文 内 容 要 旨

1 序論

感覚受容器で発生した感覚情報や中枢神経系からの運動指令は、末梢神経上を伝導する神経活動電位により伝えられている。ゆえに、神経活動電位の計測は神経系の情報処理機構の解明などを目的とした基礎研究や、生体の神経系と外部の電子回路をつなぎ工学的に有用なシステムを構築することなどを目的とした応用研究の両面から見て非常に重要である。一般に情報伝達のための基本単位は単一の神経線維活動と考えられており、その計測のためにマイクロニューログラフィー法が開発された。これはタングステン微小電極を経皮的に刺入して計測を行うものである。しかし記録電極を固定できないため、長期間にわたる計測や動作中の計測には向いていない。そこで本論文では、神経線維に対する侵襲が低く電極の装着・固定が容易なカフ電極を用いて末梢神経から神経情報の取得を行うことを目的に、以下のことについて検討した。初めに、本論文で提案する解析手法をシミュレーションにより定量的に評価するために末梢神経のモデルの構築を行った。次に、計測データの S/N (信号対雑音比) が低く、個々の神経線維の活動を選択的に計測できないカフ電極の欠点を補うために、低 S/N の計測データからの神経活動電位の検出方法や、複数の神経線維活動から構成されている時系列データから個々の神経線維活動を推定するための方法について検討した。また神経情報を利用した福祉機器などの開発を念頭におき、計測した神経線維活動から神経情報を推定する方法について検討した。

2 本研究の背景となる知見

本章では、末梢神経から神経情報を取得する際に必要となる生理学および電気計測学的知見について整理し、過去に行われた研究と本研究の関連について述べた。

3 末梢神経のモデルの構築と数値計算による解析

計測した信号の処理を目的として考案した解析手法の評価を行う場合、モデルなどにより作成した疑似的なデータは実測データに対して、解析結果が既知であることと、様々な条件を容易に設定できるという点で有利である。そこで本章では次章以降で提案する解析手法を定量的に評価するために、神経活動電位を発生する末梢神経のモデルの構築を行った。モデルの構造は、神経活動電位が伝導している有髄神経が一本だけ神経線維束の中に存在しているものとした。膜電位変化は生理学的な実験事実に基づいた Frankenhaeuser-Huxley 方程式により記述し、神経活動電位の伝導は有髄神経の等価回路を用いて計算した。また神経線維束は円柱形の容積導体とみなし、神経線維束表面の電位を均質無限体仮説に基づき算出した。また測定系から発生する雑音は主に記録電極からの雑音で、その振幅分布は正規分布に従うので、正規乱数を信号波形に付加することで計測信号を模擬した。

神経活動電位の記録波形に影響を与える因子について作成したモデルを用いて検討したところ、神経線維の太さや神経線維と記録電極との距離以外にも、ランビエノードと記録電極の位置関係も影響を与えていることが確認された。これにより直径や細胞膜の性質が同様な神経線維が神経線維束内で近接して存在していても、神経活動電位の記録波形から個々の神経線維の活動を識別できる可能性が示された。

4 神経活動電位の検出方法

カフ電極は神経線維束の外側に記録電極の装着を行うので神経線維への侵襲が低いという利点があるが、計測データの S/N が低く、神経活動電位の検出が困難な場合が多々ある。そこで本章では低 S/N のデータから神経活動電位の検出を行う手法について検討した。

雑音を多く含んだデータから信号波形の推定を行う手法の一つとして多重解像度解析を用いた de-noising 法が知られている。これはウェーブレット変換などにより時系列データを時間スケール領域上に展開した後、設定したパラメータと各展開係数の値を比較し、信号についての情報が含まれていると判断された係数のみを用いて時系列データの再構成を行い、信号波形の推定を行うものである。ここでスケールとは周波数に関連したパラメータである。多重解像度解析を用いて検出を行うことの利点は、時間スケール領域で神経活動電位の波形と異なるスケールに属する雑音の影響は受けないことである。時間スケール領域の中から神経活動電位の波形成分を含んでいる展開係数を探すことは発火時刻と波形の推定を行うことに相当し、de-noising 法では1つのパラメータでこの2つの推定を同時に行っている。本論文では de-noising 法よりも検出率を向上させ、かつ検出波形の歪みを小さくすることを目的とし、それぞれの推定のためにパラメータを用意した。測定系からの雑音を正規分布とみなせることから、発火時刻の推定は正規分布を用いた統計的仮説検定により行った。また波形の推定は発火時刻の周辺で波形についての情報を有していると思われる展開係数を探し、それらの展開係数のみを用いて時系列データを再構成することで行った。

検出のためのパラメータを2つ用意したことの効果を調べるために、モデルにより作成した神経活動電位の時系列データを用いて検出後の神経活動電位の波形の歪みの大きさを調べた。パラメータが1つの場合より2つの場合の方が歪みが小さくなり、その有効性が確認された。カフ電極で計測したデータからの本手法による検出結果を図1に示す。図1(a)は記録電極の配置を示しており、ウサギの左足の示指の中足指節関節の関節角度を変化させた時に発生した神経活動電位をカフ電極とワイヤ電極を用いて脛骨神経から同時に計測した。図1(b)はカフ電極による計測波形で、本手法による検出結果が図1(c)である。図1(d)のワイヤ電極による計測波形と図1(c)より、もしカフ電極とワイヤ電極が同一の神経線維活動を記録していたと仮定できるなら、発火時刻がほぼ一致していることから、検出結果は妥当であると考えられる。

5 単一神経線維の活動推定を目的とした神経活動電位の分類方法

カフ電極は記録電極を神経線維束の外側に配置するため、神経線維の一本一本に記録電極を装着できず、情報伝達の基本単位である個々の神経線維活動の観察は困難である。しかし「異なる記録波形の神経活動電位は異なる神経線維上を伝導している」と考えられるので、本章では記録波形に着目して神経活動電位を各グループに分類することで単一神経線維活動の推定を試みた。分類を行うグループの数は未知で、また記録波形は雑音の影響を受けているので分類を自動的に行うのは困難であり、従来の手法の多くはパラメータの設定を解析者に委ねていた。そこで、多変量解析の手法を用いて解析者の介入を必要とせずに分類を行うことを試みた。

分類は初めに階層的クラスタ分析により各波形間の類似構造を調べ、 n 個の神経活動電位を k 個 ($1 \leq k \leq n$) のグループへ分類する際の分類方法を決定した。グループの数 k は評価関数を用いて決定したが、一般的に用いられる評価関数は存在しないので最も信頼度が高いとされている評価関数を基にして新たに作成した。

モデルにより作成した神経活動電位の時系列データを用いて検討を行ったところ、本手法は従来法よりも雑音の影響を受けにくく、正しいグループ数を推定する確率が高いことが示され、その有効性が確認された。ウサギの左足の示指の中足指節関節の関節角度を変化させた時に記録した神経活動電位を本手法により分類した結果を図2に示す。図2(a)は関節角度変化の概要であり、関節可動域の限界までゆっくりと伸展させ、その状態をしばらく保持した。図2(b)は神経活動電位の計測波形であり、関節角度を変化させた時以外には神経活動電位は観察されなかった。図2(c)は本手法による分類結果を点時系列を用いて表したものである。計測された神経活動電位は4つのグループに分類された。「全体」は検出した全ての神経活動電位について、残りは分類されたグループごとについてである。各グループに属する神経活動電位の平均の波形を図2(d)に示す。グループ1の活動は関節が伸展している状態および伸展を保っている状態にほぼ対応し、グループ2やグループ3の活動は関節が伸展している状態にほぼ対応している。この結果から様々な特性を持った伸展受容器が存在していることが示唆され、これは過去の生理学的な知見に一致する。

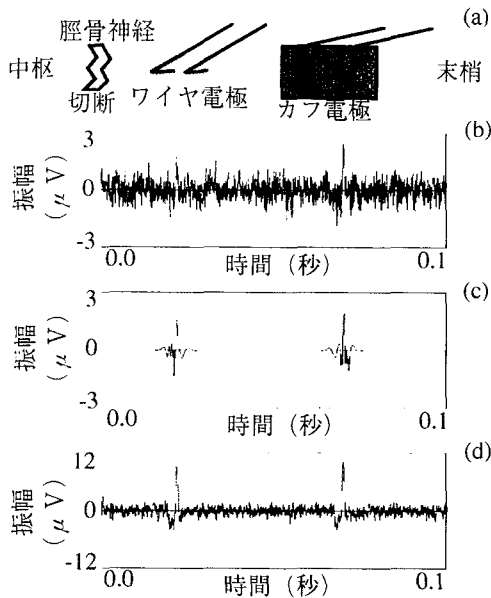


図 1: 計測波形および検出結果

ウサギの左足の示指の中足指節関節の関節角度を変化させて神経活動電位を発生させた。(a) 記録電極の配置。カフ電極から中枢側に約 1cm 離れた所にワイヤ電極を装着した。(b) カフ電極による計測波形。(c) カフ電極で計測した波形からの検出結果。(d) ワイヤ電極による計測波形。

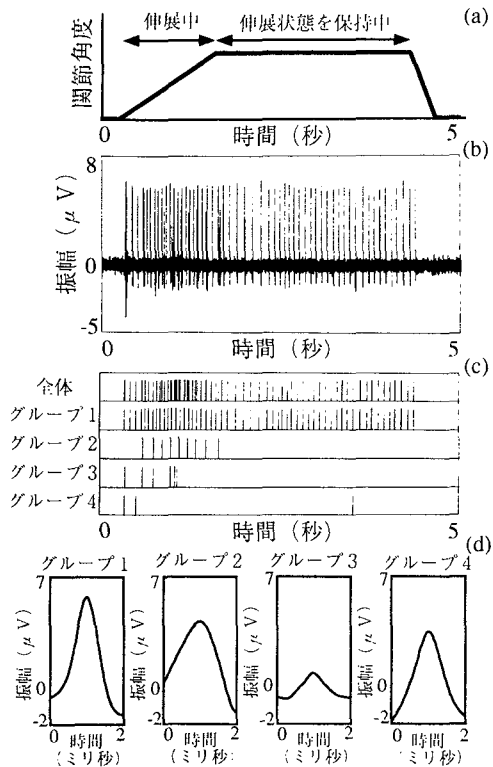


図 2: 記録した神経活動電位とその分類結果

(a) 関節角度変化の概要。(b) 神経活動電位の計測波形。(c) 分類結果。(d) 各グループに分類された神経活動電位の平均の波形。

6 神経線維活動からの神経情報の推定方法

前章で示した手法による単一神経線維活動の推定結果などから神経活動電位の記録波形と神経線維活動との対応関係が既知であれば、特定の神経線維の活動に着目することで、必要な情報を選択的に末梢神経から取得することが可能になる。さらに、この処理を実時間内で行えば神経情報を利用した福祉機器の開発につながる。

新たに計測した神経活動電位がどの神経線維の活動に対応しているのかを調べることはパターン認識の問題に帰着される。パラメータの数を必要以上に増やすと各グループ（同一の神経線維活動に対応した神経活動電位の記録波形の集合）の分散が増加するため好ましくない。そのため、従来は上位の主成分をパラメータとして用いることが多かった。しかし解析に適した主成分が常に上位に位置するとは限らない。そこで本論文では解析に用いるパラメータの選択は主成分分析と一元配置分散分析を用いて行い、各神経線維活動を識別可能な主成分のみを選んだ。また、神経活動電位がどの線維活動に対応しているかの判断は χ^2 分布を用いた統計的仮説検定により行った。

モデルで作成したデータを用いて本論文で提案したパラメータ選択方法の有効性について検討したところ、本手法により選択した場合は従来法に比べて神経活動電位の記録波形からその時に活動した神経線維を推定する精度が向上し、その有効性を確認した。また関節角度に関連して発生した神経線維活動に本手法を適用したところ、「伸展状態を保持している」など関節の状態についてある程度の推定が可能であった。

7 結論

以上のように本論文では、神経線維に対する侵襲の低いカフ電極を用いて末梢神経を伝わっている感覚情報や運動指令といった情報を取得するためのいくつかの時系列データの解析方法を提案し、その有効性を確認した。本論文の成果を踏まえて、神経情報を利用した機能代行装置など生体の神経系と電子回路をつないだ工学的に有用なシステムの開発が期待される。

論文審査結果の要旨

脊髄損傷などによる麻痺肢の運動機能の再建法として機能的電気刺激（FES）の有効性が認識されているが、まだ改良すべき点が多い。FESシステムを患者が思うように制御するためには神経情報で直接制御することが望ましい。また現在のオープンループ制御に代わって生体内の感覚受容器からの情報を反映したフィードバック制御が望まれる。これらの問題を解決することを目的として著者は、末梢神経から神経活動電位を検出する合理的方法と、情報伝達の基本単位である個々の神経線維活動を推定する方法を開発した。本論文は、これらの研究成果を取りまとめたもので、全文7章よりなる。

第1章は序論である。

第2章では、本論文の背景について述べている。

第3章では、次章以降で提案する解析手法をシミュレーションにより評価するために、末梢神経のモデルを構築している。構築したモデルから、ランビエノードと記録電極の位置関係が神経活動電位の記録波形に大きな影響を与えていることが明らかになり、神経線維束内で性質の類似した神経線維が近接して存在していても、それらの活動を記録波形から識別できる可能性があることが示された。これは記録波形に着目して個々の神経線維活動を推定する際の有益な知見である。

第4章では、多重解像度解析を用いた神経活動電位の検出方法を提案し、末梢神経のモデルにより作成したデータおよび計測データを用いてその有効性を評価している。神経活動電位の検出は神経線維活動を解析する際の重要な前処理である。従来法とは異なり、本手法は信号波形とは異なる周波数成分の雑音の影響を受けず、またそれらの雑音を自動的に除去できる点で優れた手法である。

第5章では、複数の神経線維活動が存在しているデータから情報伝達の基本単位である個々の神経線維活動を推定する方法を提案している。推定は神経活動電位の記録波形に着目し、神経活動電位を個々の神経線維活動に対応するように分類することで行っている。過去に提案された多くの手法とは異なり、解析者の介入無しに定量的に解析を行える。これは解析結果が解析者の主観に影響されないことを意味し、重要な成果である。

第6章では、第5章の結果を受けて刺激を受容した感覚受容器とそれに対応した神経活動電位の記録波形の関係が既知である場合を想定し、新たに計測した神経活動電位の記録波形からその時に活動した感覚受容器の種類や位置などをリアルタイムで推定することを目的に、解析に用いるパラメータの選択方法について提案している。従来法により選択した場合と比べて精度良く推定を行うことができ、その有効性が確認された。

第7章は結論である。

以上要するに本論文は、末梢神経系における情報伝達の基本単位である個々の神経線維活動を推定するための手法を開発し、計測した神経活動から神経情報を推定できることの可能性を示したもので、医用電子工学、生体工学に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。